

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

© Земсков А.М., Гертнер Л.В.

Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж
E-mail: gertner@vokkvd.ru

В клинических исследованиях на базе Воронежского областного кожно-венерологического диспансера на клинических моделях офтальмо-, урогенитального хламидиозов, синдрома Рейтера установлено влияние локализации инфекционного процесса на количественные и качественные параметры иммунологических расстройств у больных. При этом наибольшая их выраженность наблюдалась при синдроме Рейтера, далее – урогенитальном и офтальмохламидиозах, что не совпадает с выраженностью клинических проявлений у данной категории пациентов.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, синдром Рейтера, офтальмохламидиоз, иммунный статус.

CLINICAL AND IMMUNOLOGIC DISTURBANCES AT PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CHLAMIDIA TRACHOMATIS INFECTION

Zemskov A.M., Gertner L.V.

Microbiology, Virology & Immunology Department of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Voronezh

In clinical researches on the basis of the Voronezh regional dermal and venerologic dispensary on clinical models of ophthalmologic, urogenital clamidiosis, a syndrome of Rejtera influence of infectious process on quantitative and qualitative parameters of immunologic disorders at patients is established. Thus their greatest expression was observed in case of a syndrome of Rejtera, further at urogenital and ophthalmologic clamidiosis that does not coincide with expression of clinical implications at the given category of patients.

Keywords: urogenital clamidiosis, syndrome of Rejtera, ophthalmologic clamidiosis, immune status.

Хламидийная инфекция характеризуется большим разнообразием клинических форм, наиболее часто встречающимися из которых является урогенитальный, офтальмохламидиоз и синдром Рейтера, при этом клиническая картина заболевания зависит от вирулентности возбудителя, сроков, прошедших с момента инфицирования, топографии поражения и выраженности местных и общих реакций микроорганизма, что суммарно определяет интенсивность патологического процесса. Некоторая специфика в проявлении, течении и распространении хламидийной инфекции, развитии осложнений обуславливает целесообразность выделения урогенитальных хламидиозов у мужчин и женщин [1, 10].

Целью исследования явилось установление клинико-иммунологических нарушений в зависимости от формы хламидийной инфекции: урогенитальный, офтальмохламидиоз и синдром Рейтера [9, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены данные обследования и лечения на базе ГУЗ «Воронежский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 78 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет с хламидийной инфекцией: 23 больных с урогени-

тальной формой, 22 пациента с офтальмохламидиозом и 21 пациент с синдромом Рейтера. Группа контроля состояла из 18 здоровых доноров-добровольцев в том же возрасте.

Лабораторное обследование осуществляли сразу при поступлении в стационар и при выписке на 14-е сутки. Фенотип лимфоцитов определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) к структурам CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD11 β [3, 5].

Содержание IgM, IgG, IgA, ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), молекул средней массы (МСМ), определяли в плазме крови с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Активность и интенсивность фагоцитоза нейтрофилов периферической крови оценивали по фагоцитарному индексу (ФИ) и фагоцитарному числу (ФЧ) [8, 11]. Активность кислородзависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия спонтанного (НСТ-сп.) и стимулированного (НСТ-ст.) зимозаном [2, 4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [4]. Статистически значимыми считали различия с $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально необходимо остановиться на клинических проявлениях различных форм хламидийной инфекции. Так, урогенитальный хламидиоз на начальных этапах заболевания может протекать бессимптомно, при этом отсутствие клинических симптомов заболевания лишь указывает на временное равновесие между паразитом и хозяином в условиях ограничивающих, но не препятствующих размножению патогенного внутриклеточного организма. В большинстве случаев заболевание у мужчин сопровождается неприятными ощущениями, зудом, болью в мочеиспускательном канале, учащенными позывами к мочеиспусканию, выделениями из уретры. При одновременном поражении других органов больные жалуются также на боль в области мошонки, промежности, заднего прохода, в поясничной и крестцовых областях, по ходу седалищного нерва и в нижних конечностях, тогда как у женщин данная форма хламидийной инфекции проявляется преимущественно в виде цервицитов [7].

Офтальмохламидиоз протекает в различных клинических формах, а именно: хламидийный конъюнктивит. Поражение глаз чаще носит односторонний характер. Больные предъявляют жалобы на рези в глазах, светобоязнь, слезотечение, склеивание век после сна; хламидийный увеит - воспаление увеального тракта глаза. Характеризуется болью, усиливающейся при пальпации глаза, прикорнеальная или смешанная инъекция глазного яблока, отек радужной оболочки, сужение зрачка, замедленная реакция на свет, иногда кровоизлияния.

В патогенезе распространенного хламидийного заболевания определенную роль играет измененная иммунологическая реактивность в виде реакции замедленного типа, проявлением которой является синдром Рейтера. Урегроокулосиновидный синдром может проявляться как эпидемическая форма, которой предшествует кишечная инфекция, так и как спорадическая, связанная с урогенитальной инфекцией. Синдром Рейтера характеризуется триадой: уретрит, артрит, конъюнктивит. У некоторых больных к этим симптомам присоединяются поражения кожи и слизистых, внутренних органов, ЦНС [7].

У пациентов с офтальмохламидиозом установлены достоверные отличия по 9-и показателям из 25 изученных: эозинофильным лейкоциты, общие и регуляторные лимфоциты с маркерами CD3+, CD4+, снижение уровня В-клеток (CD19+), увеличение концентрации IgA и IgM, снижение – IgG (табл. 1, 2).

Формирование урогенитального хламидиоза сопровождается значительными вариациями 17 тестов: лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных клеток, эозинофилов, трех Т-зависимых параметров (CD3+, CD4+, CD8+), дефицитом количества носителей кластера дифференцировки CD19+, разнонаправленными изменениями IgM и IgG на фоне роста концентрации молекул средней массы (свидетельство токсикокоза), уменьшения величины ФИ, ФЧ, НСТ-сп. и НСТ-ст., стимуляции образования фактора некроза опухолей и интерлейкина-6 (табл. 1, 2).

При синдроме Рейтера число измененных показателей составило – 20. В их числе значились: палочко- и сегментоядерные эозинофильные лейкоциты, Т-клетки, их регуляторные субпопуляции, носители кластера дифференцировки CD16+, CD19+, IgM и IgG, ЦИК, ФИ, ФЧ, НСТ-сп., НСТ-ст., ФНО, ИЛ-4 и ИЛ-8 (табл. 1, 2).

Налицо прогрессивный рост выраженности иммунопатологии при различной локализации патологического процесса в следующей последовательности – офтальмоурогенитальный хламидиоз, синдром Рейтера, соответственно по 9, 17, 20 извращенных параметров.

При офтальмохламидиозе у пациентов наблюдались минимальные изменения рутинной гемограммы (эозинофиллез), дефицит Т и В-клеток, дисиммуноглобулинемия, с торможением резервной кислородопродуцирующей способности нейтрофилов, стимуляцией уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8.

При урогенитальном хламидиозе выраженность воспаления и сенсибилизация еще более возросла. Об этом свидетельствует раздражение гранулоцитарного кровяного ростка, угнетение Т-звена и фагоцитарного звеньев иммунитета на фоне дисбаланса гуморальной защиты и накопления двух провоспалительных интерлейкинов – ФНОα и ИЛ-6.

Синдром Рейтера характеризовался стимуляцией уровня гранулоцитов, моноцитов, дисбалансом Т (увеличение содержания клеток, помеченных CD8+, снижением – CD3+, CD4+), В – (соответственно – IgM, ЦИК и IgG) зависимых реакций, цитокинового статуса со снижением образования противовоспалительного (ИЛ-4), избытком провоспалительных (ФНО, ИЛ-8), цитокинов. Означенные изменения совпали с полной супрессией фагоцитарного иммунитета и ростом числа клеток с маркером CD16+, включающей, как известно, естественные, антителозависимые киллеры, незрелые лимфоциты.

Подтверждением указанного является дрейф основных мишеней иммунопатологии. В первом случае ФРИС имели вид CD3-2, CD4-2, CD19-2 – дефицит Т-клеток, Т-хелперов, В-лимфоцитов

Иммунные изменения у пациентов с хламидийной инфекцией различной локализации (M±m)

Показатели		Единицы измерения	1	2	3	4
			Здоровые	Офтальмохламидиоз	Урогенитальный хламидиоз	Синдром Рейтера
Лейкоциты		10 ⁹ /л	5,9±0,3	6,2±0,25	6,6±0,26 ^{*1}	6,3±0,5
Нейтрофилы	П/я	%	4,3±0,2	3,9±0,2	6,2±0,4 ^{*1}	4,6±0,4 ^{*3}
		10 ⁹ /л	0,25±0,02	0,24±0,03	0,41±0,03 ^{*1}	0,3±0,03 ^{*3}
	С/я	%	51,4±2,3	50,9±3,8	48,7±4,0	51,2±3,2
		10 ⁹ /л	3,00±0,1	3,16±0,20	3,21±0,2	3,2±0,1
Лимфоциты		%	34,0±3,1	31,9±2,0	34,5±4,2	35±2,8
		10 ⁹ /л	2,00±0,1	1,98±0,20	2,28±0,1 ^{*1,2}	2,2±0,1
Эозинофилы		%	4,0±0,3	6,2±0,6 ^{*1}	2,3±0,2 ^{*1,2}	2,1±0,2 ^{*1,2}
		10 ⁹ /л	0,22±0,01	0,38±0,06 ^{*1}	0,15±0,02 ^{*1,2}	0,13±0,01 ^{*1,2}
Моноциты		%	6,3±0,2	7,1±0,3 ^{*1}	7,2±0,3 ^{*1}	6,4±0,4
		10 ⁹ /л	0,37±0,01	0,43±0,02 ^{*1}	0,48±0,02 ^{*1}	0,4±0,01 ^{*1,3}
CD3		%	58,6±5,9	24,1±5,6 ^{*1}	36,4±4,1 ^{*1,2}	35,7±2,4 ^{*1}
		10 ⁹ /л	1,17±0,20	0,48±0,08 ^{*1}	0,83±0,04 ^{*1,2}	0,8±0,08 ^{*1,2}
CD4		%	49,8±2,7	27,4±4,2 ^{*1}	35,8±3,0 ^{*1,2}	30,0±3,5 ^{*1}
		10 ⁹ /л	1,00±0,04	0,54±0,09 ^{*1}	0,82±0,03 ^{*1,2}	0,76±0,03 ^{*1,2}
CD8		%	36,0±2,7	28,6±2,3 ^{*1}	36,8±3,3 ^{*2}	27,9±2,7 ^{*1,3}
		10 ⁹ /л	0,72±0,04	0,57±0,05 ^{*1}	0,84±0,05 ^{*1,2}	0,60±0,04 ^{*1,3}
CD16		%	13,8±2,4	26,2±2,9 ^{*1}	37,2±3,9 ^{*1,2}	28,2±2,2 ^{*1,3}
CD25		%	9,6±0,7	28,9±2,4 ^{*1}	27,5±2,0 ^{*1}	23,8±2,2 ^{*1}
CD95		%	15,4±1,4	25,3±2,9 ^{*1}	23,7±2,7 ^{*1}	29,5±1,9 ^{*1,3}
HLA-DR		%	29,1±2,1	33,1±5,8	28,9±3,0	28,8±1,7
CD19		%	27,7±2,0	24,9±2,2	31,2±3,7	26,1±2,4
		10 ⁹ /л	0,54±0,04	0,49±0,08	0,71±0,07 ^{*1,2}	0,6±0,05
IgM		г/л	1,18±0,08	1,60±0,08 ^{*1}	1,31±0,05 ^{*1,2}	1,14±0,04 ^{*3}
IgG		г/л	9,1±0,2	8,3±0,3 ^{*1}	9,4±0,3 ^{*2}	9,0±0,3
IgA		г/л	1,85±0,09	2,20±0,06 ^{*1}	1,79±0,2 ^{*2}	1,72±0,05 ^{*2}
ФИ		%	45,4±4,8	33,2±3,4 ^{*1}	43,3±4,0 ^{*2}	29,2±2,9 ^{*1,3}
ФЧ		абс	5,7±0,3	7,6±0,6 ^{*1}	4,2±0,1 ^{*1,2}	4,2±0,5 ^{*1,2}
НСТ-сп.		%	19,2±1,9	37,5±3,9 ^{*1}	10,3±1,2 ^{*1,2}	11,7±1,5 ^{*1,2}
НСТ-ст.		%	41,0±5,1	59,8±6,2 ^{*1}	39,0±3,9 ^{*2}	44,0±4,9 ^{*2}
ФНОα		пкг/мл	201,1±20,3	590,3±40,7 ^{*1}	103,4±17,7 ^{*1,2}	69,6±31,3 ^{*1-3}
ИЛ-1β		пкг/мл	220,4±24,7	1834,0±257,4 ^{*1}	99,1±13,3 ^{*1,2}	166,1±25,1 ^{*1-3}
ИЛ-6		пкг/мл	90,0±14,3	606,0±94,4 ^{*1}	40,5±8,1 ^{*1,2}	44,7±9,1 ^{*1,2}
ИЛ-4		пкг/мл	100,4±9,8	161,8±33,1 ^{*1}	79,8±10,7 ^{*1,2}	52,4±15,4 ^{*1-3}
ИНФα		пкг/мл	90,7±9,1	127,5±19,9 ^{*1}	40,1±9,3 ^{*1,2}	41,2±12,3 ^{*1,2}

Примечание: Звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия.

второй степени. Во втором – состав формулы видоизменялся: IgM+3, НСТ-ст.-2, CD3-2 гипериммуноглобулинемия по классу М, торможение образования кислородных радикалов нейтрофилами и недостаточность количества Т-клеток средней выраженности. Иными словами, у больных с урогенитальным хламидиозом отмечались достоверные вариации трех звеньев иммунитета (табл. 3).

При синдроме Рейтера в число ключевых параметров попали CD16+3, ЦИК+3, ФНО+3, отражая преимущественное накопление пула киллеров и незрелых лимфоцитов, маркеров соответствующей патологии – циркулирующих иммунных комплексов, фактора некроза опухоли максимальной третьей степени (табл. 3).

Таблица 2

Зависимость иммунопатологии от локализации хламидийной инфекции

Нозоформа	Δ от нормы						ФРИС	Уровень изменений	
	по средним значениям		по частотному анализу		по корр. связям				
		Р		Р		Р		ΣР	
ОХ	9	3	14	3	5	3	CD3 ⁻² CD4 ⁺² CD19 ⁻²	9	III (min)
УГХ	17	2	21	2	8	1	IgM ⁺³ HCTак ⁻³ CD3 ⁻²	5	II (средний)
СР	20	1	26	1	7	2	CD16 ⁺³ ЦИК ⁺³ ФНО ⁺³	4	I (max)

Примечание: Σ – сумма, Р – ранги.

Таблица 3

Типовые показатели и мишени базовой терапии больных хламидиозом с различной локализацией

Нозоформа	ФРИС исходная	ФМИ	ФРИС итоговая
ОХ	CD3 ⁻² CD4 ⁺² CD19 ⁻²	CD8 ⁺³ IgM ⁺³ IgG ⁺³	IgM ⁺³ IgA ⁺² ИЛ4 ⁻³
УГХ	IgM ⁺³ HCTак ⁻³ CD3 ⁻²	CD3 ⁻² IgA ⁻² Лф ⁻²	CD3 ⁻³ ИЛ6 ⁺³ CD4 ⁻²
СР	CD16 ⁺³ ЦИК ⁺³ ФНО ⁺³	Лф ⁻² CD8 ⁻² CD11b ⁻³	CD3 ⁻³ CD16 ⁺³ ЦИК ⁺³

Дополнительную информацию дает частотный анализ, определяющий риск формирования иммунопатологии второй-третьей степени по конкретным показателям лабораторного статуса в популяции больных.

Данные табл. 2 демонстрируют ту же закономерность усугубления тяжести иммунологических расстройств от офтальмохламидиоза до синдрома Рейтера.

Так, у пациентов, страдающих ОХ, было документировано математически значимое изменение 14 параметров из 25. В принципе, при анализе динамики средних значений показателей были получены аналогичные результаты.

Более клинически тяжелый урогенитальный хламидиоз способствовал разнонаправленной вариации 21 теста. У больных регистрировалось воспаление, алергизация, недостаточность Т-, дисбаланс В-, подавление фагоцитарного звена иммунитета, дефицит слагаемых цитокинового статуса по интерлейкину – 4 и ФНОα.

При синдроме Рейтера изменения лабораторного статуса оказались не только максимальными, поскольку все изученные показатели достоверно отклонились от заданного уровня, но и приобрели характер функциональной недостаточности – определенной утрате компетентности иммунной системой.

Например, лейкоцитоз сочетался с лимфопенией. Дефицит количества общих Т-клеток и Т-хелперов произошел на фоне накопления Т-

супрессоров, что усугубляет торможение клеточных реакций. Гипериммуноглобулинемия по классам А, G и M, увеличение уровня ЦИК и МСМ свидетельствуют о низкой эффективности гуморальной защиты, наличии у больных аутоиммунного процесса, токсикоза. Супрессия поглощательной и метаболической активности была скомплексирована с уменьшением количества фагоцитов в циркулирующей крови, т.е. паралич фагоцитоза при данной нозоформе оказался тотальным.

Об утрате регулирующего потенциала у больных свидетельствует также дисбаланс цитокинов: избыток провоспалительных – ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, и снижение противовоспалительного интерлейкина – ИЛ-4.

По-разному можно объяснять увеличение содержания носителей маркера CD16+. Либо как потенцирование защитных реакций, либо как торможение процессов созревания лимфоцитов.

Полученные данные свидетельствуют, что на клинических моделях офтальмо-, урогенитального хламидиозов, синдрома Рейтера установлено влияние локализации инфекционного процесса на количественные и качественные параметры иммунологических расстройств у больных. При этом наибольшая их выраженность наблюдалась при синдроме Рейтера, далее – урогенитальном и офтальмохламидиозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вавилова А.С., Шабалин А.Р., Силина Л.В., Гаврилюк В.П.* Взаимосвязь эффективности иммунокорригирующей терапии инфекций, передающихся половым путем, с группой крови больных // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 25. – С. 54–59.
2. *Виксман М.Е., Маянский А.Н.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
3. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. – М.: Медицина, 2008. – 602 с.
4. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.
5. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г.* Клиническая иммунология для врачей. – М., 1997. – 120 с.
6. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // Лаб. дело. – 1991. – № 2. – С. 19–20.
7. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 17–24.
8. *Фримель Г.* Иммунологические методы. – М., 1987. – 472 с.
9. *Шабалин А.Р., Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Гертнер Л.В.* Особенности системного и местного цитокинового статуса у больных с сочетанной урогенитальной инфекцией // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 241–242.
10. *Шабалин А.Р., Конопля А.И., Гаврилюк В.П.* Клинико-иммунологические аспекты сочетанной урогенитальной инфекции, передающейся половым путем. – Белгород, 2006. – 191 с.
11. *Щербаков В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // Лаб. дело. – 1989. – № 1. – С. 30–33.